VOL. I. FASC. I.

HAEMATOLOGICA

ARCHIVIO ITALIANO
DI
EMATOLOGIA E SIEROLOGIA

PUBBLICATO
DA
A. FERRATA E C. MORESCHI

Istituto di Anatomia Patologica della Università di Torino

Sul linfogranuloma

per il prof. **Pio Foà**
direttore dell' Istituto

(Estratto)

Gennaio 1920

·PEI TIPI DI N. JOVENE & C.-NAPOLI·

Istituto di Anatomia Patologica della Università di Torino

Sul linfogranuloma

per il prof. **Pio Foà**
direttore dell'Istituto

Nell'ampia e diligente relazione che FABIAN ha pubblicato sul " Centralblatt für allgemeine Pathologie „ nel 1911 intorno al Linfogranuloma, si trova una nota decorosa per noi, in quanto pone in rilievo il parere espresso da BIRSCH-Hirschfeld che MORGAGNI avesse già conosciuta la malattia che fu poi chiamata morbo di HODGKIN e che egli avrebbe avuto diritto di darle il suo nome. In realtà MORGAGNI nella sua epistola 68° trattò di casi in cui si è trovato l'ingrossamento di un gran numero di ghiandole, consistenti, indolenti e sparse per tutto il corpo, ma è difficile l'affermare che l'affezione poliglandulare indicata da MORGAGNI corrispondesse a quella che oggi denominiamo Linfogranulomatosi.

HODGKIN nel 1832 descrisse sette casi di affezioni ghiandolari linfatiche, dei quali solo due o tre sono oggi riconosciuti realmente corrispondenti al linfogranuloma. Il nome di HODGKIN fu dato alla malattia da lui descritta solo nel 1856 da WILKS.

La letteratura su questa affezione già piuttosto abbondante prima della esauriente descrizione che ne fu fatta, sia macro e microscopicamente, sia colla prova batterioscopica e biologica da PALTAUF e da STERNBERG, è divenuta copiosissima ai nostri giorni, nei quali si è ottenuto oramai il consenso universale nel separare la linfogranulomatosi dalla pseudoleucemia, riconoscendosi che, diversamente da quest'ultima, consistente in una iperplasia delle ghiandole linfatiche, quella, invece, è caratterizzata da un processo flogistico che conduce alla formazione di un tessuto di granulazione.

Rispetto al reperto batteriologico, nelle pubblicazioni recenti si trovano annoverati casi cosiddetti positivi per la presenza in essi di bacilli acido-resistenti capaci di infettare la cavia o il coniglio, e casi negativi nel senso che alla prova microscopica, batteriologica ed etiologica non si ottiene di dimostrare la presenza di bacilli acido-resistenti, nè di alcun altro microorganismo.

I casi positivi furono interpretati come rappresentanti di una malattia di origine tubercolare, per quanto atipica, epperò distinguibile, sia dalla tubercolosi ordinaria delle ghiandole linfatiche, sia dai casi rari di forme pseudoleucemiche con tubercoli nell'apparato linfatico (ASKANAZY—Ziegler's Beiträge 1888). I casi negativi, invece, furono interpretati come effetti di intossicazione da BENDA e da CHIARI (Centralblatt für allgemeine Pathologie Heft I, 1911), e quali più esattamente corrispondenti al morbo di HODGKIN. Altri autori più opportunamente, sui casi negativi si limitano a dichiarare la comune ignoranza sopra una eventuale causa specifica dell'affezione.

Dato il carattere positivo del reperto batteriologico, cioè la presenza di bacilli acido-resistenti, nasce la questione se si tratti di una semplice associazione della infezione tubercolare con quella ancora ignorata della linfogranulomatosi, e se sia da togliere, di conseguenza, al bacillo della tubercolosi ogni attributo causale della malattia in discorso. In questo ultimo senso si espressero decisamente fra gli altri anche KRAUSE come clinico, e LUBARSCH come anatomo patologo in una recente discussione pubblicata nella "Berliner Klinische Wochenschrift" N° 30 (Luglio 1918, pagina 705-710). Il descrivere pertanto nuovi casi che rispondano nell'uno o nell'altro dei sensi suesposti, può parere se non del tutto superfluo, per lo meno non necessario, ove non si arrechino nuovi fatti valevoli a rischiarare il momento eziologico. Ciò nondimeno la discussione tuttora viva sulla eziologia, può consigliare a non trascurare ulteriori contribuzioni che il caso e l'esperimento sieno capaci di offrire.

Il caso che descrivo non ha potuto essere corredato nè da

storia clinica, nè da alcun dato anamnestico: esso mi fu casualmente palese nell'atto in cui attendevo ad esami pratici di Anatomia patologica. Ne esaminai gli organi interni e ne raccolsi il seguente reperto macroscopico:

Nulla al capo, nulla al cuore; polmoni dovunque permeabili, d'apparenza normali le ghiandole peribronchiali e le mediastiniche; invece al collo, da ambo i lati esisteva un grosso ammasso di ghiandole discretamente voluminose bianco grigie, piuttosto consistenti; nulla di particolare agli organi del collo. La milza notevolmente ingrossata pesava 400 grammi, aveva la capsula tesa e alla superficie del taglio sopratutto spiccavano numerosi infarti grigi con aree giallastre, consistenti e tramezzati da una polpa intensamente rossa e emorragica, in cui non erano discernibili follicoli Malpighiani; era insomma l'aspetto più tipico della milza porfiroide. Il fegato era piuttosto voluminoso, privo di nodi, di aspetto giallastro pallido, non molto consistente, e alla superficie del taglio non si scorgeva distinto l'aspetto degli acini. Nulla di particolare nella mucosa gastrica ed intestinale, in cui erano poco distinti i follicoli e le placche; le ghiandole linfatiche del mesenterio e quelle della regione lomboaortica erano molto ingrossate ad ammassi grigio pallidi consistenti, dello stesso aspetto di quelle della regione cervicale. Nulla di notevole nell'aorta e nelle sue grosse diramazioni. La midolla delle ossa lunghe presentava manifesti nodi grossi come chicchi di zea-mais, di aspetto giallastro, consistenti e circondati nettamente da midolla polposa e rossigna.

L'aspetto delle ghiandole cervicali, ascellari, mesenteriche e lomboaortiche poteva far sospettare una poliadenite forse tubercolare, date le piccole aree degenerative o necrotiche che si trovavano nel loro spessore, ma sopratutto l'aspetto caratteristico porfiroide della milza persuase alla diagnosi macroscopica di linfogranuloma maligno. Subito dopo l'autopsia, si trassero colle dovute cautele dalle ghiandole linfatiche dei frammenti, i quali vennero introdotti sotto la pelle dell'inguine di alcune cavie. L'esame istologico dei pezzi ha dato il reperto che segue:

Nei tagli di **ghiandole linfatiche** per le osservazioni microscopiche, non è più possibile rilevare l'antica struttura dell'organo. Questo è divenuto tutto un cumulo di nodi non bene limitati tra loro e presentanti oltre a qualche piccolo residuo di linfociti, un tessuto reticolato molto denso in cui si scorgono, ora più, ora meno abbondanti cellule ricche di protoplasma e fornite di un grosso nucleo. Questo è sferico o bilobato, intensamente colorabile, oppure grosso e deformato così da sembrare un abortito megacariocito, oppure si trovano più nuclei liberi nel centro della cellula, mentre non si trovano cellule grandi con

nuclei disposti a corona alla periferia. Il reticolo a maglie ristrette in cui non si vedono più che rari linfociti, è composto di fibre robuste ricche di collagene, onde nei preparati trattati col v. GIESON appare un ricco intreccio di fibre grossolane vivamente colorate. Così spiccano le due qualità caratteristiche della lesione: la presenza, cioè, di cellule atipiche, e l'addensamento e l'ingrossamento delle fibre del reticolo, il che dà ragione della relativa consistenza delle ghiandole linfatiche. Nel caso in discorso, e nello stadio fibroso in cui esso si trova non si rivelano nelle ghiandole linfatiche aree necrotiche. I grossi elementi cellulari sopradescritti derivano evidentemente dalle cellule del reticolo, mentre i linfociti sono destinati a scomparire e non formano, come si è detto, che piccoli accumuli residuanti, sopratutto alla periferia dell'organo sotto la capsula.

Nei tagli microscopici della **milza** le alterazioni apparivano molteplici: la polpa era composta di una rete a fibre robuste ed a maglie quasi vuote di elementi splenici; invece, erano riempite di globuli rossi bene conservati. Accanto alle aree di polpa ricchissime di sangue, erano aree morte in cui il reticolo e gli elementi cellulari non erano più suscettibili di colorazione, e solo si notavano frammenti di nuclei o granulazioni colorate. In queste aree necrotiche esistevano vasi trombizzati con fibrina e detriti, ed esse corrispondevano ai cosidetti infarti, che macroscopicamente spiccavano come aree consistenti asciutte e scolorite in contrasto col resto della polpa così riccamente fornita di sangue (aspetto porfiroide).

Le trabecole erano ispessite ed anche il reticolo della polpa intorno ad esse lo era evidentemente, ma ciò che spiccava nella polpa non necrotica era l'estesa ed intensa sclerosi del reticolo intorno alle sezioni delle arterie.

Queste avevano le pareti molto ingrossate in cui a stento si distinguevano elementi cellulari, ed intorno ad esse estese zone di reticolo fatto da fittissimo intreccio di larghe fibre collagene, le quali a poco a poco diventavano ialine formando fasci fibrosi

intensamente colorabili col v. Gieson. A tratti anche queste aree fibrose tendevano a necrosarsi e a convertirsi in ammassi di sostanza poco colorabile, contenente detriti di elementi cellulari. In talune parti dell' organo si trovarono applicati ai grossi fasci connettivi sclerosati, intorno ai vasi, degli accumuli di cellule globulifere, ossia dei blocchi composti da cumuli di globuli rossi necrosati contenuti in macrofagi, e l' aspetto di tali accumuli ricordava quello che assüme la polpa splenica nei casi di emocromatosi. Quanto ai follicoli malpighiani, salvo parziali eccezioni, può dirsi che come tali non ne esistessero più, essendo essi tutti interamente convertiti in una fittissima rete di larghe fibre collagene a maglie ristrettissime con pochi elementi, intorno alla sezione della vena centrale. Questi antichi follicoli, ora non più rappresentati che da un piccolo ammasso reticolato di fibre sclerotiche, spiccavano come isole singolarmente costrutte in mezzo al largo reticolo colle maglie piene di sangue, onde era costituita la polpa splenica, interrotta solo da grosse trabecole e da grosse aree di fasci di fibre collagene o ialine intorno alla sezione delle arterie. Gli elementi ancora vivi sembravano tutti piccoli linfociti; nulla della normale polpa splenica, e neppure la struttura a nodi caratteristici delle cellule atipiche che descrivemmo nelle ghiandole linfatiche. Dei due fatti più caratteristici della granulomatosi linfatica: la presenza, cioè, di cellule atipiche, e la spiccata tendenza all'induramento connettivo; quest'ultimo solo spiccava nella milza a sua volta caratterizzata dalle molteplici aree necrotiche, ma non mai caseose, e dall' abbondantissimo cumulo di sangue nella polpa.

Nei tagli microscopici del **fegato** sono apparse tosto due distinte alterazioni. Dapprima la sclerosi perivascolare per cui la sezione dei vasi arteriosi era circondata da una larga zona di connettivo sclerosato composta di larghi fasci di fibre intrecciate; indi, appariva manifesto un profondo disordine degli elementi costituenti il lobulo epatico, essendo scomposta la serie delle cellule epatiche, e sopratutto presentando esse una profonda aniso-

citosi. Eranvi piccolissimi avanzi di cellule epatiche, alternati a cellule epatiche piccole e tondeggianti, e queste ad altre un po' più grandi, ma senza contatti tra di loro, e perciò piuttosto rotonde che poliedriche per compressione reciproca. Fra cellule e cellule era palese la linea ondulata che segnava il decorso dei capillari dilatati e contenenti poco sangue con globuli piccoli o in isfacelo. Molti vasi interlobari contenevano detriti di globuli rossi e di elementi protoplasmatici, che fondendosi tra loro venivano a formare nel lume dei vasi, delle specie di cilindri finemente granulosi con frammenti di nuclei di varia grandezza. Nessun nodulo negli interstizi, nessuna infiltrazione infiammatoria.

Nella **midolla delle ossa** lunghe, esistevano, come si è detto più sopra, dei nodi giallognoli o scoloriti circondati da midolla polposa e rossa. Nei tagli dei nodi si scorge che sono formati da un reticolo poco visibile nelle cui maglie stanno cellule ricche di protoplasma, tondeggianti, fusiformi, o poliedriche munite di un nucleo vescicolare, che negli elementi più grossi si presenta munito di un grosso nucleolo. Mentre nel centro del nodo le cellule sono bene conservate e nascondono il reticolo, alla periferia, invece, man mano che le cellule si atrofizzano e alla fine scompaiono, si fanno più visibili le fibre divenute grossolane che compongono il reticolo, ed alla fine queste si confondono in una massa necrotica amorfa in cui appena appena si intravede l' antica struttura del nodo. Tutto intorno a questo, la midolla che macroscopicamente fu descritta come rossa e polposa, presenta, infatti, la ordinaria struttura con cellule midollari, e con eritro e normoblasti.

Dal complesso di queste osservazioni resulta, che ciascuno degli organi lesi si è diportato di fronte alla causa morbigena in modo diverso. Le ghiandole linfatiche con nodi ricchi di cellule atipiche, o isolate o accumulate nelle maglie del reticolo, con nuclei intensamente tingibili, rotondi o lobulati, o molteplici, come quelle su cui ha richiamato l'attenzione lo STERNBERG, ed insieme una esagerata formazione di sostanza collagene nel reticolo e in-

torno ai vasi. Il fegato, come sopra fu accennato, senza nodi granulomatosi, e senza alcun segno di infiammazione, presentava un'esagerata formazione di connettivo sclerosante intorno ai vasi, e un generale sconvolgimento dell'ordinamento delle cellule epatiche, le quali erano molto anisocitotiche. La milza colla polpa rigurgitante di sangue, con aree asciutte di infarti necrotici, con sclerosi intorno ai vasi arteriosi, e con follicoli malpighiani tramutati interamente in un fitto intreccio fibroso intorno all'arteria centrale.

La midolla, finalmente, con nodi circoscritti di tessuto di granulazione fatto di cellule ricche di protoplasma e con nucleo meno vivamente tingibile e più regolarmente tondeggiante di quello delle cellule nella ghiandola linfatica. I nodi erano bene circoscritti; le cellule epitelioidi erano contenute in un fine reticolo. I nodi passavano gradatamente a necrosi senza caseosi e non erano nella midolla accompagnati da larga neoformazione di tessuto collagene. Tutto intorno si aveva un parenchima midollare funzionante.

Nei molti tagli eseguiti sulle ghiandole, sulla milza, sul fegato e sulla midolla, non si è riusciti mai a dimostrare la presenza di bacilli acido-resistenti, nè di alcun altro microorganismo.

Come si è detto più sopra, tosto dopo l'autopsia vennero introdotti con ogni cautela frammenti di ghiandole linfatiche sotto la pelle dell'inguine di alcune cavie. Tutte presentarono dopo qualche tempo ingrossamento ed induramento delle ghiandole linfatiche dell'inguine e dell'addome, le quali furono estirpate, e reinoculate in altre cavie.

Queste furono lasciate morire spontaneamente, o furono uccise quando ancora era poco sensibile la diminuzione di peso. Una cavia è morta spontaneamente dopo 5 mesi avendo perduto 150 gr. del proprio peso (da 550 gr. a 400).

L'esame istologico ordinario delle ghiandole asportate dopo circa un mese dall'innesto presentava un cumulo di elementi lin-

fatici poco conservati e di detriti nucleari nel centro, d'onde usciva una materia puriforme, e tutto intorno si era sviluppato un tessuto di granulazione composto di cellule epitelioidi. Era un reperto identico a quello che si ottiene coll'innesto di ghiandole tubercolose.

La cavia che morì spontaneamente dopo 5 mesi presentava i polmoni affatto permeabili e privi di noduli; la milza lunga e larga d'aspetto omogeneo, solida, rossigna, pesava 7 gr. ed il fegato molto voluminoso, bruno, compatto, omogeneo, senza nodi, pesava 24 grammi. Le ghiandole linfatiche nel mesenterio e nel bacino rappresentavano corpi duri della grossezza di piccoli piselli o anche solo di chicchi di miglio, non caseose.

All'indagine microscopica, la milza presentava una capsula e dei setti non molto ispessiti; la polpa era tutta composta di una quantità di nodi fatti di cellule epitelioidi ben conservate a nucleo poco tingibile, e con tendenza a formare cellule gigantesche fornite di molti nuclei, i quali nei più grandi elementi si disponevano a corona alla periferia dell'elemento. Tutt'intorno ai noduli, separandoli gli uni dagli altri, eravi un accumulo di elementi linfatici e splenici; oppure una zona di robuste fibre ricche di sostanza collagena, oppure eranvi i cordoni ordinari della polpa splenica in cui i seni venosi erano molto larghi e pieni di sangue. Si vedevano nodi vecchi e necrotici; altri erano tipici con una o più cellule gigantesche fornite di una corona di nuclei alla periferia; altri nodi, infine, più recenti erano formati prevalentemente, come fu sopra descritto, di cellule epitelioidi ancora giovani disposte a raggi intorno al centro del nodulo.

In molti tagli trattati col metodo di Ziehl si sono trovati bacilli acido-resistenti.

Nei tagli del fegato si scorgeva che la infiammazione era tanto estesa da lasciare poche isole di tessuto epatico ancora normale. Singole colonne o isole di cellule epatiche ancora bene colorabili erano separate da un largo tessuto di granulazione con cellule polimorfe o epitelioidi diffusamente distribuite, e non a

noduli circoscritti come nella milza. In mezzo al detto tessuto di granulazione si vedevano tipiche cellule giganti perfettamente corrispondenti alle cellule di LANGHANS. Nella massima parte dei tagli con tessuto perfettamente conservato, non si riusciva a mettere in evidenza bacilli acido-resistenti ; ma finalmente se ne videro alcuni tipici in cellule giganti. Portando l'osservazione su tagli larghi fatti più presso al margine libero del fegato i nodi apparivano circondati da zone fittissime di tessuto connettivo ricco di fibre collagene intensamente colorate col v. GIESON.

Nelle ghiandole linfatiche era anche più sorprendente la ricchezza di tessuto fibroso fatto di fibre collagene intensamente colorabili col v. GIESON. Queste formavano una rete tanto densa che riusciva meno facile trovare fra esse cumuli di cellule epitelioidi costituenti dei tipici noduli. Esse erano piuttosto sparse fra gli spazi lasciati dalle fibre connettive. Nulla più si trovava dell'antico tessuto linfatico.

Un' altra cavia innestata da 4 mesi non si presentava deperita ; infatti , essa non era ancora molto sensibilmente diminuita di peso. Fu uccisa e si trovò meno avanzato l' identico reperto descritto nella cavia precedente.

Avanti di discutere i resultati anatomici e sperimentali sopradescritti, vorrei rammentare altri due casi di cui uno non fu esaurientemente studiato, e l' altro presentava un singolare reperto anatomico.

In questo si trattava di un uomo, nel quale, di notevole, furono ritrovati alcuni nodi peribronchiali grigi, consistenti, disseminati,piccoli, non caseosi. Le ghiandole linfatiche del mediastino, le periaortiche dall'arco sino alle iliache, grosse, grigie, consistenti, senza traccia di caseosi : nelle altre regioni i gangli erano normali. La milza era voluminosa e pesante (700 grammi) a capsula tesa liscia trasparente, cosicchè attraverso la stessa si vedevano molti granuli grigi, alcuni grossi come capocchie di spillo, altri come chicchi di miglio. La polpa era rossa e gremita di noduli; poco evidenti, invece, i follicoli malpighiani.

Il fegato aumentato di volume e di consistenza, pesava 2200 grammi, di colorito giallognolo. Sulla superficie di taglio si vedevano granuli grigi bene circoscritti e qualche area di infiltrazione grigia. Nulla nelle vie biliari, nulla nei reni, nelle capsule e nel sistema digerente. Avevamo a che fare con una

tubercolosi della milza, del fegato, delle ghiandole linfatiche periaortiche, e con scarsa tubercolosi peribronchiale? Il reperto macroscopico deponeva evidentemente in favore di questa diagnosi.

L'esame microscopico dei gangli e dei nodi epatici, in ogni sezione ha svelato la struttura caratteristica che descrisse lo STERNBERG come caratteristica del linfogranuloma. Presenza di cellule grosse atipiche, ora mononucleate, ora a più nuclei centrali non disposti alla periferia, con diradati gli elementi linfocitici nelle ghiandole, e con ispessimento delle fibre del reticolo,

Gli scarsi follicoli della milza lasciavano scorgere, benchè scolorite, le fibre del reticolo, nelle cui maglie strette erano resti di linfociti. Lungo le guaine perivascolari erano accumulate cellule linfocitiche alternate a molte cellule atipiche del tipo STERNBERG, e altrettanto si scorgeva nella polpa a fibre robuste, scarsa di elementi splenici con piuttosto abbondanti cellule atipiche come sopra.

In nessuno dei numerosi tagli eseguiti in ogni direzione attraverso tutto lo spessore della milza si sono trovati nodi caratteristici con cellule epitelioidi, o con cellule gigantesche che ricordassero anche di lontano il tipo ordinario del nodulo tubercolare; invece si scorgevano molti nodi, o completamente necrotici, oppure costituiti da resti di un reticolo le cui fibre erano impallidite per principio di necrosi, e contenenti nelle strette maglie dei residui di elementi cellulari rappresentati sopratutto da detriti nucleari.

In altri nodi era una parte centrale costituita da un cumulo di cellule male colorate col nucleo già invisibile per un processo di necrosi, mentre alla periferia del nodo stesso spiccava un tessuto reticolato a fibre grossolane ancora discretamente bene colorabili. Era intorno a questi nodi necrotici, o semi necrotici corrispondenti alle granulazioni visibili macroscopicamente, che la polpa presentava cellule atipiche proprie della linfogranulomatosi.

Nei tagli del fegato era evidente la presenza di molti noduli circoscritti, o di più estesa neoformazione in mezzo ai lobuli, in

cui le serie delle cellule epatiche erano assottigliate e distanziate da una ectasia dei capillari interposti riempiti di sangue, o presentanti detriti di globuli rossi. Le cellule epatiche erano atrofiche, vacuolizzate e in via di riassorbimento; i noduli e le masse diffuse tra i lobuli, erano costituite da un tipico tessuto di granulazione con alcune cellule grandi a grosso nucleo intensamente tingibile, ed altre fornite di diversi nuclei separati, oppure di un nucleo lobulato grosso centrale. In mezzo a questi elementi erano sparsi in iscarso numero dei piccoli linfociti; si aveva, così, un tipo evidente di linfogranuloma.

Alcune cavie furono inoculate con frammenti presi dalla milza o dai gangli linfatici e diedero resultato positivo. Infatti, le ghiandole inguinali e addominali ingrossarono e presentarono la tipica struttura dei tubercoli con parecchie evidenti cellule gigantesche, e vi si sono trovati ora raramente, ora in discreta abbondanza, ma positivamente, bacilli acido-resistenti. Inoltre, anche in queste ghiandole si notava la ricca formazione di fibre collagene intorno ai noduli vivamente colorabili col v. GIESON. L'esame batterioscopico dei tagli di ghiandole linfatiche, di milza e di fegato tolti da cadavere, ebbe risultato negativo.

Nell'altro caso si trattava di un uomo di anni 38, il quale presentava un grosso pacco di ghiandole al collo intorno alla tiroidea, della quale a sinistra sembrava esservi qnalche avanzo, mentre a destra era tutto un lobo cistico calcificato. Il polmone di destra presentava una epatizzazione rossa del lobo superiore e qualche focolaio infiammatorio anche nel lobo inferiore. Gangli nel mediastino, e all'ilo del polmone ingrossati, grigi, consistenti. Il cuore era piccolo, atrofico con metamorfosi gelatinosa del grasso sottoepicardico. Milza notevolmente ingrossata deformata alquanto, come un S maiuscolo; pesava 400 grm. La capsula grigia, tesa, trasparente lascia scorgere sotto di essa parecchie nodosità del volume di una nocciola, o di una mezza noce. Sulla superficie di taglio, alla periferia, i nodi presentano un carattere emorragico, e solo nella profondità essi offrono un centro grigio con alone emorragico. Il fegato molto aumentato di volume, glabro, leggermente itterico, variegato, con nodi consistenti, grigi, di vario volume, sopratutto alla periferia dell'organo. Cistifellea vuota, apparato digerente normale. Intorno al pancreas grossi gangli grigi, omogenei e così pure nella regione iliaca e all'inguine. Qui ci troviamo di fronte ad una malattia dell'apparato ghiandolare linfatico, della milza e del fegato, il cui carattere non è macroscopicamente corrispondente ad una ordinaria forma di tu-

bercolosi, e che sopratutto nella milza ha dato origine a nodi rossigni di carattere emorragico, di cui macroscopicamente non era possibile diagnosticare la struttura.

Mi affretto a dire che l'esame istologico delle ghiandole linfatiche in questo caso, non differiva sostanzialmente da quello dei casi precedentemente descritti. Apparivano ogni tanto cellule atipiche isolate nelle maglie del reticolo, e in certi follicoli dove i linfociti scarseggiavano, venivano invece accumulandosi sempre più le cellule atipiche grosse con nuclei molto tingibili, lobulati o divisi entro un protoplasma abbondante.

Le fibre del reticolo non erano ingrossate e intorno alle sezioni dei vasi il connettivo non era molto abbondante o ipertrofico. Nella milza resultava evidente la formazione di molti elementi atipici sparsi nella polpa, tra altri più scarsi elementi linfocitici; discreto era l'addensamento connettivo delle trabecole e intorno ai vasi; copiose in tutto lo spessore dell' organo le emorragie. Il fegato presentava gli identici caratteri strutturali del caso precedentemente descritto e in entrambi i casi ebbe poca partecipazione alla lesione, l'aumento delle zone connettive intorno ai vasi e lungo i setti.

Di questo caso, come sopra fu detto, non si sono continuate altre ricerche.

Considerazioni sui casi precedentemente descritti. — Il primo caso corrispondeva evidentemente al tipo di malattia di HODGKIN, ossia era costituito da una tipica linfogranulomatosi, avente i caratteri macro e microscopici fondamentalmente descritti dagli autori. Il reperto batterioscopico nei singoli organi fu negativo, ma alla prova biologica si ebbe presto una infezione delle cavie inoculate, le quali presentarono ghiandole grosse con nodi epitelioidi. La propagazione degli innesti da cavia a cavia terminò col produrre un'affezione cronica delle ghiandole linfatiche, della milza e del fegato, in cui si trovava un intenso tessuto di granulazione con nodi forniti di cellule giganti. È in alcuni di questi tagli che si è verificata la presenza di alcuni bacilli acido-resistenti.

Il secondo dei casi descritti, non avrebbe potuto essere considerato a priori diversamente che come un esempio di tubercolosi generalizzata alla milza, al fegato ed alle ghiandole linfati he. I nodi rari peribronchiali, potevano essere considerati come prodotti di infezione secondaria per via linfatica nei polmoni. L'aspetto di granuli di varia grandezza onde era gremita la grossa milza e i granuli visibili nel fegato; tutto pareva dovesse persuadere senz'altro ad una diagnosi di tubercolosi, nè si sarebbe pensato che vi fosse nulla di comune col morbo di HODGKIN. L' ultimo caso, infine, non escludeva la diagnosi di linfogranulomatosi, ma il tumore splenico non presentava affatto l'aspetto porfiroide, nè sembrava prevalere in esso l'aumento del connettivo. Eppure *istologicamente* in tutti tre questi casi, così macroscopicamente diversi, prevaleva l' identico tipo di infiammazione granulomatosa. Dappertutto nelle ghiandole lin atiche si sono ingrossate e resa atipiche le cellule del reticolo che costituirono l'elemento principale del granuloma, in cui, invece, man mano veniva diminuendo l'elemento linfocitario e si accresceva contemporaneamente, più o meno intensamente, l'intreccio delle fibre collagene. L'emorragia prevalse nella milza nel primo e nel terzo caso; meno intensa, ma pure presente, era anche nel secondo. Enorme la sclerosi del connettivo perivascolare nella milza, sopratutto nei follicoli MALPIGHIANI nel primo caso tipico di morbo di HODGKIN, in cui erano anche aree di necrosi con trombosi dei vasi sanguigni, mentre vi faceva difetto il tessuto granulomatoso propriamente detto. Assente il tessuto di granulazione dal fegato nel primo caso, ove era lo sconvolgimento delle serie di cellule nei lobuli; presente, invece, negli altri due casi con nodi di struttura tipicamente linfogranu omatosa e assenza completa di nodi con cellule giganti. Nel primo e nel secondo caso, tanto diversi tra loro, si ebbe esito positivo dagli innesti nella cavia e la presenza nei prodotti anatomopatologici rispettivi, di evidenti bacilli acido-resistenti.

Dunque, si trattò effettivamente di tubercolosi nel primo e nel secondo caso? La produzione di un tessuto tipico di linfo-

granulomatosi ha dessa sempre lo stesso significato, sia in caso di milza porfiroide, sia in caso di milza con granuli tubercolari e polpa solo congesta?

Il morbo di HODGKIN tipico quale fu escritto nel primo caso, è da interpretarsi alla STERNBERG come un caso di tubercolosi sui generis e strettamente affine col 2.° caso così macroscopicamente diverso? Non posso utilizzare il 3.° caso perchè, come dissi più sopra, ne fu limitata l'indagine al reperto macro e microscopico, senza ricerche batteriologiche o biologiche, ma rispetto agli altri due casi il reperto *positivo identico* ottenuto cogli innesti, suggestiona nel senso che le due affezioni fossero eziologicamente identiche. Nondimeno è noto che sono registrati nella letteratura molti casi con esito assolutamente negativo rispetto all'indagine batteriologica e biologica, ed è in grazia di questo sopratutto, oltre ad alcune considerazioni cliniche, che si suppone la causa vera del linfogranuloma essere diversa dalla tubercolosi fino ad ora ignorata, e che le manifestazioni tubercolari rilevabili cogli innesti nelle cavie, sieno a considerarsi come rivelatrici di concomitante presenza, ovvero di una associazione al linfogranuloma di una casuale infezione tubercolare. Recentemente LUBARSCH, (l. c.), il quale per varie considerazioni nega ogni rapporto di causa ad effetto tra linfogranuloma e tubercolosi, faceva rilevare che non fosse propria della tubercolosi la vivace iperformazione di connettivo come si trova invece nel 1.° di questi processi (il che non è esatto), e trovava ragione di differenza anche nella qualità della necrosi che si manifesta nel linfogranuloma di fronte alla caseosi che accompagna la tubercolosi, la prima ricordando piuttosto le necrosi da infarti anemici. Nella casistica si sono anche trovate vere associazioni di reperti granulomatosi con induramento fibroso, e di reperti più lontani nel medesimo soggetto di tubercolosi con esito di caseosi, oppure si osservarono concomitanti nodi tipici di linfogranulomatosi, e granuli tipici di tubercolosi miliare, onde in questi casi, almeno, sembrerebbe

impossibile di non ammettere la coesistenza di due infezioni; la tubercolare, cioè, e la granulomatosa.

Queste ed altre considerazioni rendono sempre difficile il giudizio definitivo sulla eziologia del linfogranuloma, e obbligano ad una minuta critica dei resultati positivi che si possono non di raro ottenere.

Non è difficile ammettere in principio la possibile associazione di una tubercolosi ad una infezione linfogranulomatosa, ma ciò che non è troppo facile a spiegare, è la frequenza di queste associazioni nei casi in cui macro e microscopicamente non si trovi nulla di tubercolare, e spesso neppure vi si possa dimostrare nei tagli dei pezzi anatomici la presenza di bacilli acido-resistenti, come fu appunto nei casi che più sopra furono descritti. Allora, se i pezzi anatomici inoculati nelle cavie hanno dato resultati positivi, e il caso non è tanto raro, bisognerebbe sospettare, o che il bacillo esistesse allo stato latente nei pezzi anatomici, o che siano comparsi casualmente nella cavia proprio nella sede dell'innesto; due ipotesi alle quali riesce molto malagevole il dare un fondamento positivo. Ricerche eseguite coi metodi di FRÄNKEL e MUCH hanno dato risultati poco evidenti, e del resto il valore di questa prova mi pare sia giustamente messo in dubbio da autori recenti (LUBARSCH, (l. c.). I nostri casi, sopratutto il secondo, e le esperienze di alcuni autori (vedi VIOLA G. = Granuloma maligno e granuloma tubercolare = Pathologica 1.° dicembre 1914), hanno dimostrato che possono alternarsi le due strutture in modo che da prodotti schiettamente tubercolari nasce la riproduzione tipica di un tessuto granulomatoso di STERNBERG, oppure che linfogranulomatosi tipici possono trovarsi macroscopicamente sotto forma di tubercolosi granulare, come nel secondo caso suesposto. Ciò rende più difficile la netta separazione del linfogranuloma dalla tubercolosi, e pone il quesito se nei casi in cui apparicono il nodulo granulomatoso tipico ed il nodo tubercolare propriamente detto, sieno questi realmente dovuti a due cause diverse, o a cause uguali che agirono in tempi diversi e su organi capaci

di una diversa reazione, il che non mi nascondo sia pure difficile a dimostrare.

Considerando i tre casi da me suesposti, io sarei per propormi il quesito, se sopratutto tra il primo ed il terzo, le differenze anatomiche riscontrate non sieno dovute alla durata e alla intensità del processo. Il primo, con milza porfiroide, senza noduli tipici, ma con infarti anemici, con sclerosi intensa, e col fegato a lobuli disorientati con anisocitosi, parrebbe deporre prevalentemente per l'intervento di un fattore tossico, mentre il fattore infettivo era dimostrato dalla granulomatosi nelle rispettive ghiandole linfatiche, e dai nodi epitelioidi recenti, nettamente circoscritti, trovati nella midolla delle ossa lunghe, nei quali a malgrado della loro apparente freschezza, si ebbe un reperto batterioscopico perfettamente negativo.

Il terzo caso, nettamente granulomatoso, nelle ghiandole linfatiche e nei nodi del fegato, sembra presentare anche esso un carattere tossico nella milza coi suoi copiosi focolai emorragici, ma ancora di data non molto vecchia, onde la milza senza infarti e senza necrosi non ha potuto assumere il carattere porfiroide.

Dei due casi suddetti, il primo sarebbe il più vecchio fino alla completa maturazione del processo: il secondo, sarebbe in età relativamente più giovane, ma si tratterebbe in ambo i casi della stessa malattia, forse troncata in quest' ultimo dalla acuta insorgenza di una mortale pneumonite lobare.

La differenza fra questi due casi ed il secondo apparisce macroscopicamente più grande e resta a conoscere se essa possa considerarsi come dipendente dalla via di introduzione del virus.

Ogni casistica ha sempre qualche cosa di relativo nella sua importanza, ma non è men vero che anche ogni minimo contributo, col quale si riesca, non fosse altro, a dimostrare la complessità del problema, è degno di essere registrato.

" Haematologica „ desidera costituire una biblioteca ematologica e sierologica a disposizione degli abbonati e perciò prega gli autori di inviare di ogni lavoro 2 estratti, uno dei quali rimarrà nella biblioteca dell'archivio e l'altro verrà mandato in prestito dietro richiesta.

A tale scopo gli autori sono pregati di inviare anche gli estratti di lavori pubblicati negli anni precedenti.